

## Forscher entdecken SARS-CoV-2-Hemmstoffe

**Ein Forschungsteam von Pharmazeuten der Universität Bonn hat zwei Wirkstoff-Familien entdeckt, die die Vermehrung des Coronavirus SARS-CoV-2 blockieren können. Die Arzneimittelkandidaten scheinen geeignet, das Schlüsselenzym des Virus, die sogenannte Hauptprotease auszuschalten. Die Studie basiert auf Laborexperimenten. Für die Entwicklung von Medikamenten sind noch aufwändige klinische Studien erforderlich. Die Ergebnisse sind nun im Journal "Angewandte Chemie" veröffentlicht.**

Damit sich das Coronavirus SARS-CoV-2 vermehren kann, ist es auf die Hauptprotease als Schlüsselenzym angewiesen. Das Virus lässt sein Genom aus RNA zunächst in einen großen Protein-Strang übersetzen. Die virale Hauptprotease zerschneidet dann dieses Proteinband in kleinere Einheiten, aus denen die neuen Viruspartikel gebildet werden. "Die Hauptprotease ist ein äußerst vielversprechender Ansatzpunkt der Coronavirus-Wirkstoffforschung", sagt Prof. Dr. Christa E. Müller vom Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn. "Wird dieses Enzym blockiert, dann ist die Virusvermehrung in den Körperzellen gestoppt." Die Wissenschaftlerin ist Mitglied in dem Transdisziplinären Forschungsbereich "Leben und Gesundheit" der Universität Bonn.

Die Pharmazeutischen Chemiker entwarfen eine große Anzahl an potenziellen Hemmstoffen basierend auf der Struktur der Hauptprotease und dem Mechanismus, mit dem das wichtige Virusvermehrungsenzym arbeitet. "Bedingung für einen geeigneten Hemmstoff ist, dass er ausreichend fest an die Hauptprotease bindet und ihr aktives Zentrum blockieren kann", sagt Prof. Dr. Michael Gütschow, der am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn eine eigene Arbeitsgruppe zu solchen Inhibitoren leitet.

### **Fluoreszierendes Testsystem**

Dann ging es in die experimentelle Phase. Die Wissenschaftler entwickelten für das Hochdurchsatz-Screening ein neues Testsystem. Sie boten der Hauptprotease einen Ausgangsstoff (Substrat) an, an den ein Reportermolekül gekoppelt war. Wenn die Protease diese Kopplung katalytisch spaltete, war ein fluoreszierendes Leuchten des Produkts messbar. Blockierte aber ein gleichzeitig verabreichter Hemmstoff erfolgreich die Aktivität der Protease, kam es nicht zum Aufleuchten. „Bei den meisten Testverbindungen beobachteten wir keine Enzymhemmung. Aber in seltenen Fällen unseres umfangreichen Tests war die Fluoreszenz unterdrückt: Das waren die erhofften Treffer bei der Suche nach Hemmstoffen für die Virus-Protease“, berichtet Gütschow.

### **Wie ein Kaugummi am katalytischen Zentrum**

Zwei Wirkstoffklassen sind nach dem Hochdurchsatz-Screening der Forscher besonders vielversprechend, und maßgeschneiderte Verbindungen aus diesen Klassen wurden neu synthetisiert. An der Hauptprotease kleben sie wie Kaugummi und blockieren das entscheidende katalytische Zentrum, wodurch die Hauptprotease die Virusvermehrung nicht mehr vorbereiten kann. "Einige der Verbindungen haben sogar noch einen weiteren Effekt", berichtet Müller. „Sie hemmen darüber hinaus ein menschliches Enzym, das dem Virus dabei hilft, in Körperzellen einzudringen.“

Die Beteiligten brachten ganz unterschiedliche Expertisen in die Studie ein. "Nur durch die

großartige Kooperation ist es uns gelungen, geeignete Wirkstoffkandidaten zu entwerfen, zu synthetisieren und biochemisch zu charakterisieren“, sagt Gütschow. „Die besten Wirkstoffe stellen vielversprechende Leitstrukturen für die Arzneistoffentwicklung dar“, so Müller. Umfangreiche klinische Tests müssten aber erst noch erweisen, ob diese Kandidaten auch im Menschen die Vermehrung des SARS-Coronavirus-2 hemmen, so Gütschow.

#### **Beteiligte Institutionen und Förderung**

Neben der federführenden Universität Bonn war das Institut für Virologie und Immunbiologie der Uni Würzburg beteiligt. Für die Studie wurden Mittel des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn verwendet.

#### **Originalpublikation:**

Julian Breidenbach, Carina Lemke, Thanigaimalai Pillaiyar, Laura Schäkel, Ghazl Al Hamwi, Miriam Dieltz, Robin Gedschold, Nina Geiger, Vittoria Lopez, Salahuddin Mirza, Vigneshwaran Namasivayam, Anke C. Schiedel, Katharina Sylvester, Dominik Thimm, Christin Vielmuth, Lan Phuong Vu, Maria Zyulina, Jochen Bodem, Michael Gütschow and Christa E. Müller: Targeting the Main Protease of SARS-CoV-2: From the Establishment of High Throughput Screening to the Design of Tailored Inhibitors, Angewandte Chemie, DOI: 10.1002/anie.202016961